




## 様式 9

## 論文審査結果の要旨

報告番号	甲 創 第 4 号	氏 名	原矢 佑樹
審査委員	主 査	石 田 寛 弘	
	副 査	斎 藤 博 幸	
	副 査	田 中 秀 治	

## 学位論文題目

Physicochemical Study on Biological Membrane Penetration of Arginine-rich Peptides

## 審査結果の要旨

アルギニンに富む膜透過ペプチドは、細胞膜透過性の乏しい生体高分子・バイオ医薬品を細胞内へ輸送する DDS キャリヤーとして広く応用が検討されている。本研究では、膜透過ペプチドが物理的に（エンドサイトーシス非依存的に）細胞脂質膜を透過する分子メカニズムの解明を目的として、様々な物理化学的アプローチを行った。

まず、人工リン脂質小胞（リポソーム）を用いたポリアルギニンの脂質膜透過機構の解析を、ペプチド-脂質膜相互作用による高次構造変化という観点から行った。その結果、配列中のアルギニン残基数の増加に伴ってペプチドの  $\alpha$ -ヘリックス形成能が向上し膜透過量が増大すること、この  $\alpha$ -ヘリックス構造形成が脂質膜疎水部への侵入と摂動を引き起こすことで膜透過が促進されていることが明らかとなった。

さらに、膜透過ペプチドの細胞膜透過過程を非侵襲的にリアルタイムで検出する目的で in-cell フッ素核磁気共鳴( $^{19}\text{F}$  NMR)測定を行った。その結果、ヒト血液細胞株 HL60 に対するフッ素標識オクタアルギニンの細胞膜透過過程を、自然のままの状態 (*in situ*) でかつ分オーダーで観測することに成功した。さらに、アルギニンペプチドの表面糖鎖への結合・脂質膜への移行・膜疎水部の透過、の各ステップを速度論的・熱力学的に解析することで、細胞膜透過過程における表面糖鎖との相互作用の重要性が示された。

本研究の成果は、アルギニンペプチドの細胞膜透過機構において新たな知見を与えるものであり、博士論文として妥当であると認めた。